

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

1. It is Unit Medication Object for Emitting Drugs in Emission Actuation of the Shape of a Wave by which Plurality Continues into Aquosity Liquid Content Environment. Capsule Disassembled in Operating Environment of A Aquosity. They are two or more pellets or particle groups which were covered by the B aforementioned capsule. It is constituted so that drugs may be emitted into said operating environment by exploding in the specific emission time interval from which each pellet group differs after touching said operating environment first. When it has and said capsule decomposes, all of said pellets to coincidence mostly Said pellet group or particle group which is capsule emitted and is mostly exposed to coincidence at said operating environment, It is the core which is contained in C each pellet and contains swelling agent with another said drugs and said drugs which have the property that the volume increases when water is touched. While covering the D aforementioned core completely It is the water permeability film which prevents emission of said drugs to said operating environment and which is easy to break. At least one kind of water-insoluble nature film formation polymer, at least — a — the water soluble film formation polymer means which make it easy to break from the increment in the time amount which dissolves gradually and touches water in said film -- It reaches. b water is a permeability fall means to reduce the rate which passes said film. The rate at which the volume of said swelling agent incore [said] increases by the rate fall falls. The rate to which it has, the increase volume of said swelling agent applies increase internal pressure to said film, and said internal pressure is applied is determined by the water permeability of said film. The unit medication object containing the water permeability film including either of permeability fall means by which drugs are emitted to said operating environment in case said film with which said internal pressure which bursts said film is determined with the brittleness of said film, and covers said core explodes.
2. All of said pellet groups are unit medication objects according to claim 1 as which it has the film of the same presentation and decides on the specific emission time amount of each group with the thickness of said film.
3. The specific emission time amount of each group is a unit medication object according to claim 1 partially determined at least with the rate of phase contrast of the insoluble film formation polymer in said film, a water soluble film formation polymer means, and a permeability fall means.
4. Said water soluble film formation polymer means is a unit medication object according to claim 1 which has high solubility with Alkali pH.
5. Said water soluble film formation polymer means is a unit medication object according to claim 1 which is fusibility with alkalinity, neutrality, and Acidity pH.
6. Said swelling agent Bridging polyvinyl pyrrolidone Bridging carboxymethyl cellulose Unit medication object according to claim 1 chosen from the group which consists of glycolic-acid sodium starch and pre-gelatinization starch.
7. Said water-insoluble nature film formation polymer is a unit medication object according to claim 6 chosen from the group which consists of a cellulosic, acrylic resin, a copolymer of methacrylic ester equipped with an acrylic acid and quaternary ammonium, and an acrylic acid and the copolymer of methacrylic ester.

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

Wavelike **** distribution system Technical field If especially this invention is trustworthy in timely emission of oral recipe medicine about a control absorption drugs distribution system, it is related with the coating dissolution and the burst mechanism of the drugs inclusion pellet with which coating to close was made.

Background technique "The time-control burst system (TCES)" which is peculiar maintenance / emission drugs distribution system is indicated by U.S. Pat. No. 4,871,549 given to UEDA etc. as of October 3, 1989. Drugs emission takes place by the burst of insoluble flood **** after fixed time amount progress. A bead (beads) or a granule (granules) contains the swelling agent ****(ed) by drugs and the nonaqueous solubility film. Water permeates the film, a swelling agent is expanded until the film explodes with internal pressure, and it has, and drugs are emitted. The conventional delay mechanism relevant to the drugs diffusion by permeability coating of this mechanism is [as opposed to / especially / the nonaqueous solubility drugs which are not effective] effective.

The description with which TCES was conspicuous is drugs' not being emitted from the pellet by which coating's was carried out completely, or a corpuscle, but collecting after that from it, and becoming absorbable until it can break the film. This enables pulse-like (wave motion) emission of drugs. According to the report of UEDA in the ragtime (time delay) to emission, with regards to membranous thickness, the maximum ragtime is about 4 hours.

One of the main applications of the delay emitting method in a drugs therapy is the rate controlled continuously, or it is realizing day one internal use per which emits drugs gradually through 24 hours succeeding the shape of a pulse. The blood level of homogeneity is secured moderately for maximum utility, making toxic effectiveness resulting from the high peak of blood concentration into min in this way. This cannot be easily attained in the system of UEDA. It is because the insoluble film must be thickened for prolonged delay and the dependability of a burst falls for this reason. When the film does not break, drugs will be excreted, and a patient will take in drugs fewer than the prescribed amount, and there is, without noticing this. Moreover, when there is delay hungry time amount, almost all bursts take place in the stomach, and it becomes absorption impossible until a pyloric sphincter opens. In this case, very a lot of administration is performed for rapid absorption, and it is very dangerous. Furthermore, to an acid, since the amount of indeterminates of administration drugs will be destroyed, unstable drugs should not be emitted into the stomach of many acids.

Indication of invention Therefore, the purpose of this invention is offering the unit prescribing [for the patient]-a medicine method of the drugs which emit drugs to an operating environment according to the wave (pulse)-like emission operation which a single string using the conventional pharmaceutical-sciences instrument and conventional products which make the maximum economical efficiency, dependability, and physiology effectiveness, such as the roller compaction method (rollercompaction methods), follows, or a therapy agent. Another purpose is providing easily with an applicable administration unit the mixed drugs containing the drugs which cannot be emitted by diffusion from various kinds of timing intervals, different therapy agents, and insoluble coatings. Still more nearly another purpose is offering the system by which many pulses' were formed into the single administration unit, without making cost remarkably high compared with the thing of 1 or 2 pulses. Still more nearly another purpose of this invention is offering a means protecting drugs from a reverse environmental condition in advance of distribution to an operating environment. Still more nearly another purpose of this invention is offering the drugs distribution system formed by changing coating which delays a burst so that the burst nature pellet device for drugs emission may be controlled rather than only increasing the thickness of insoluble coating and it can be trusted.

Coating of this invention is equipped with two means for changing the emission time amount of drugs. The 1st modification means of this invention contains a water-soluble polymer and the conventional insoluble flood nature coating material, and changes. This water-soluble polymer consists of enteric hide polymers from which a polymer serves as fusibility only by pH higher than a specific value. It acts as ** City of the dissolution with the stomach of drugs in this way. If a pellet reaches intestines with a high pH value, after a fixed time amount pan of the film which a polymer began to solve, weakened the coating film and was able to be weakened in this way is carried out to the intestines milieu interne, it will explode. By changing coating thickness into the ratio list of the fusibility material under coating, and insoluble material, the time delay to a burst can be extended maintaining a good controllability and dependability, and drugs emission can be aimed at by the final dissolution of coating.

The 2nd means for changing drugs emission contains the coating material which decreases the permeability of coating, and changes. By lowering the inflow rate of the water inside [which connotes a swelling agent] a pellet, the rate of swelling can be reduced, and the time amount to a burst can be extended and controlled. Either of these means which changes coating may be used separately, and you may use combining these.

The above and other purposes, advantage, and the description of this invention will become clearer if detailed explanation is read referring to an accompanying drawing.

Easy explanation of a drawing Drawing 1 is the schematic diagram of the pellet of this invention equipped with the core which prepared the mixture of a swelling agent and activity drugs by the roller compaction.

Drawing 2 is the schematic diagram of the pellet of this invention equipped with the **** core by which coating was carried out with the mixture of a swelling agent and activity drugs.

Drawing 3 is the schematic diagram of the medication unit of this invention which has five different emission time

amount.

The best gestalt for inventing First with reference to drawing 1, the independent pellet 2 of this invention consists of the core 1 which sifted that 'the fine' grain of a specific mesh size should be sorted out in the irregular configuration containing the mixture of the activity drugs 3 and a swelling agent 4, and was prepared by the well-known economical roller compaction method. The coating film 5 has covered the core 1 completely. This coating film a nonaqueous solubility, water permeability polymer b enteric hide polymer (polymer which melts in the value of the water more than constant value)

c) Contain the diffusion limitation agent which reduces the permeability of coating to water.

Subsequently, with reference to drawing 2, the independent pellet 6 of this invention consists of the bead core 7 which consists of sugar. The coat of this is carried out in the layer of the mixture of the activity drugs 3 by spray coating in the fluid bed which is widely known in this industry, and a swelling agent 4. Subsequently the layer of activity drugs and a swelling agent is ****(ed) by the outside coating layer 5. this coating layer a nonaqueous solubility and water permeability polymer b diffusion limitation agent — and/or — c dissolution rate-limiting agent is contained. What is necessary is to change the sequence of the product and coating of this pellet being generated by the process widely known for this industry, and laying various kinds of components, according to hope, and just to wrap in drugs and a swelling agent in coating which is easy to break. this coating that is easy to break changes the ratio of an insoluble polymer, a fusibility polymer, and a diffusion limitation agent — the increase of ragtime and ** of emission — or what is necessary is just to constitute so that it may reduce The thickness of outside coating and the amount of a swelling agent can also be adjusted. What is necessary is just to let a resolvent be an enteric type thing with solubility increasing by high pH, when it must be controlled whether emission is made to cause where of a digestive system. This system is usable about the combination of water solubility and nonaqueous solubility drugs, or drugs.

The water permeability for coatings and insoluble film formation polymer material contain the copolymer of a cellulosic, acrylic resin, an acrylic acid, and the methacrylic ester that has quaternary ammonium, and the copolymer of an acrylic acid and methacrylic ester. The charge of an osmosis delay material contains the salt of fatty acids, such as a fatty acid, a wax, magnesium stearate, and calcium stearate. Although drugs KURUDO is not a pure stearate, the salt of a small amount of fatty acids of other may be contained.

Swelling agent Bridging polyvinyl pyrrolidone Bridging carboxymethyl cellulose Glycolic-acid sodium starch and pre-gelatinization starch are included.

Water permeability and a fusibility film formation agent contain the enteric hide polymer which has high fusibility with phthalic-acid cellulose acetate, trimellitic acid cellulose acetate, a shellac, USP/NP, such as Eudragit pharmaceutical preparation of loam FARUMA GEEMUBEHA (Rohm Pharma GMBH) of VAITERUSHUTATTO (Weiterstadt), and a methacrylic-acid copolymer, and the alkali pH, such as phthalic-acid hydroxy pro BIRUMECHIRUSERUROSO.

An unrelated water permeability slow fusibility film formation agent contains the hydroxypropyl methylcellulose and a polyvinyl pyrrolidone as substantially [solubility] as pH.

The following example shows the typical pharmaceutical preparation of a multi-particle wavelike unit medication object, and its manufacturing method.

Example [] 1 Nifedipine and drugs 200g Explotab and swelling agent Glycolic-acid starch 200g Providone K90 and binder Polyvinyl pyrrolidone 20g Ethanol 1800g Homogeneity was made to distribute the three above-mentioned raw materials in ethanol first. Subsequently, spray coating of the suspension was carried out in the fluid bed applicator equipped with the Wurster (Wurster) column at 400g **** (40–50 meshes of sizes). Then, the coat of the pellet of 600g nifedipine (Nifedipine) was carried out by the following polymer suspension.

Ethyl cellulose (insoluble polymer) 90g Eudragit S100 (slow in intestinal juice dissolving ETAKURIRU acid copolymer) 45g Magnesium stearate (non-dense liquor to which permeability is reduced) 15g Ethanol 1800g The coating machine was suspended for every spacing at which about 25% of the suspension for coatings, 50%, and 75% are consumed, and the 50g sample was extracted. Then, coating was continued until it finished consuming all coating materials. When these four samples to which the coat of the polymer from which an amount differs was carried out have been arranged in an aquosity medium, they offer various ragtime.

Subsequently, they are a 25g microcrystal cellulose and 13g Polyplasdone about the pellet with which the coat of the four 40g above-mentioned type (that is, the coat was carried out by the polymer of four different level) was carried out. It mixed with XL (bridging PVP JISUINTE Grant of a GAF chemical company), and 2g Myvatex (lubricant for compression). Then, it formed in the tablet (tablet) of suitable size, having put the pressure on the mixture. This tablet has a wave (pulse)-like pellet distribution system equipped with four different emission time lag. Four kinds of pellets by which the coat was carried out may be blended, and you may enclose with a capsule medication object.

Example [] 2 Zidovudine and drugs 200g Explotab 200g Providone KO 20g Ethanol 1800g The three above-mentioned raw materials were first mixed to homogeneity in ethanol. Subsequently, spray coating of this suspension was carried out in the fluid bed applicator equipped with the Wurster column at 400g **** (40–50 meshes of sizes). Subsequently, the coat of the 600g zidovudine (Zidovudine) pellet was carried out by the following polymer suspension.

Ethyl cellulose 90g HPMCP 55, enteric hide polymer Phthalic-acid hydroxypropyl Methyl cellulose, Eastman 45g Magnesium stearate 15g Ethanol 1800g When 50% of coating suspension was consumed, the coating machine was suspended, and the 50g sample was extracted. Subsequently, it continued until it resumed coating and all of coating materials were consumed. These two samples to which the coat of the polymer of a different amount was carried out offer ragtime which is different when arranged at the water medium.

Subsequently, they are the 45g activity pellet by which a coat (instant emission sake) is not carried out, a 7g microcrystal cellulose, and 6g Polyplasdone about the pellet with which the coat of the four 45g above-mentioned type (that is, the coat was carried out by the polymer of two different level) was carried out. It mixed with XL and 2g Myvatex. Then, it formed in the tablet of suitable size, having put the pressure on the mixture. This tablet offers a wave (pulse)-like pellet distribution system equipped with three different emission ragtime.

By mixing a water soluble film formation agent and a permeability reduction agent into the coating material containing an insoluble film formation agent, the controllability over the brittleness and the swelling rate of coating improves greatly.

Although the fluid bed applicator is widely known for this industry and it is recognized as effective in this processing,

other coating equipment and approaches which are learned widely may be made into this invention. the "drugs" used in this book -- language may contain mixed drugs in un-limiting including an antibiotic, a sedative, the drugs that act on the heart, liver, the kidney, a central nervous system, and muscles, a contraceptive, a hormone drug, and the antitumor agent used for human being and an animal. moreover, a "unit medication object" — an expression contains the suppository which contains the resolvability floc pellet or binder of shoes which went into the capsule or be pressed fit in a tablet in un-limiting. You may make it not dissolve under the fixed environment of the enteric hide tablet which does not emit a pellet until a medication object passes the acid stomach and reaches alkaline intestines so that it may dissolve immediately in any water media or.

Subsequently, with reference to drawing 3, the typical unit medication object is roughly shown as carrier media, such as a tablet which includes five pellets, or a capsule 8. It has the same core to which all pellets contain a swelling agent 4 and drugs 3. All of pellets contain a film formation agent insoluble by water permeability. Coating of a different pellet group contains other components that the time interval between the bursts of the pellet by early ****, water absorption, and swelling should be changed.

The pellet group 10 which explodes first contains the high-concentration water soluble film formation agent shown with a circle 11. When the film formation agent 11 is quickly removed from coating, coating becomes weak and it explodes in the low internal pressure emitted from a swelling agent. The burst **** pellet group 12 has in them the low-concentration fusibility film formation agent 11 which extends time amount until it becomes weak to the extent that coating loses a formation agent in the 2nd and explodes in them. The pellet group 13 which explodes in the 3rd has some hydrophobicity or the permeability fall agent 14 during coating in order to lower the rate to which water advances into a core in order to expand a swelling agent 4 in addition to the water soluble film formation agent 11. In this way, time lag until a pellet explodes and contents are emitted increases. The pellet group 15 which explodes in the 4th has coating only containing the permeability fall agent 14 added by low concentration in order to lower a swelling rate. The high-concentration non-dense liquor 14 with which the pellet group 16 which explodes in the 5th lowers a swelling rate further the ragtime to emission of the drugs 3 for absorption and also in order to lengthen is added.

The size is 4mm - about 0.1mm including the thing of globular shapes, such as "mini-tab red" etc. by which the grain or pellet of this invention is known in un-limiting (for example, widely), an irregular configuration, or a large-sized tablet configuration.

Invention explained above can also carry out independent use of this description within the limits of this invention, although combining and using has two or more desirable descriptions. Although the suitable example of this invention has been indicated and explained, the deformation of those other than what was explained concretely is possible for this invention, and it can add modification to a configuration at that concrete carrying-out method and a member arrangement list within the limits of the thought of this invention defined as the separate attachment claim.

[Translation done.]

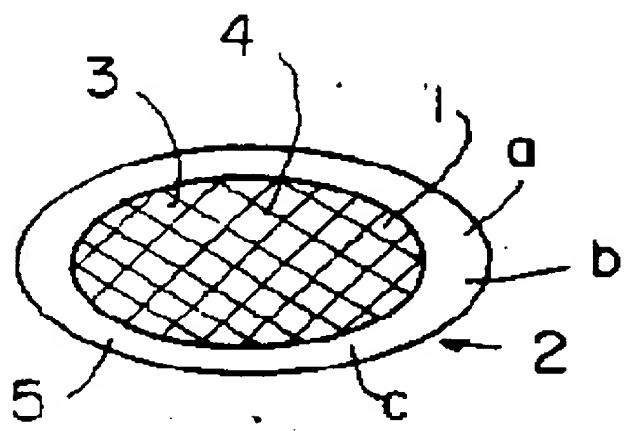


FIG. I

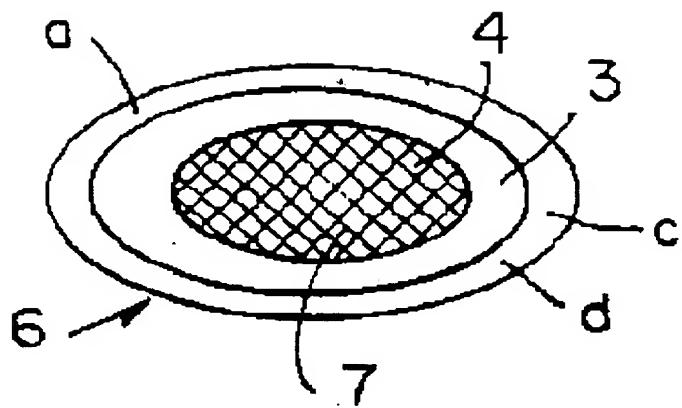


FIG. 2

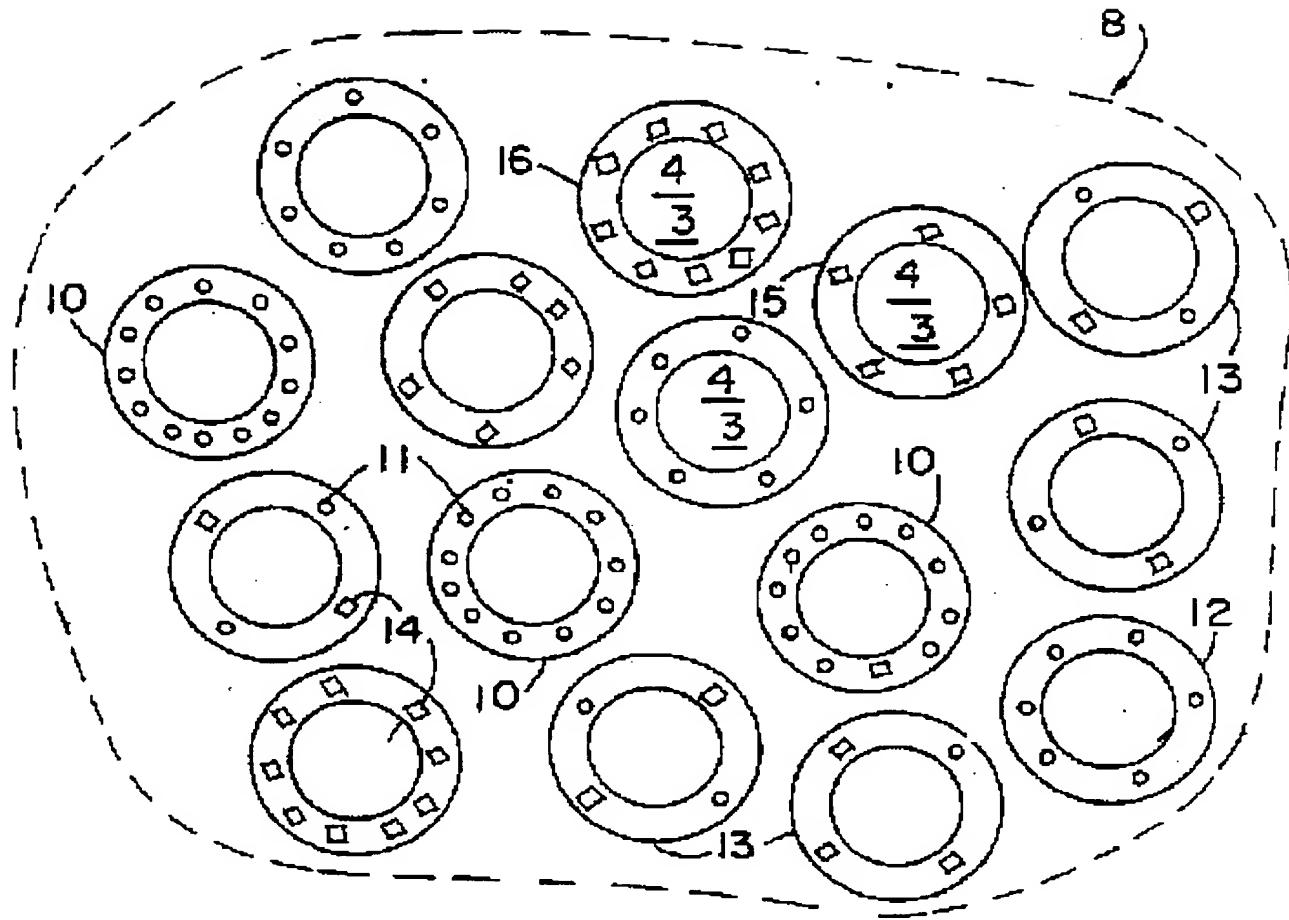


FIG. 3

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-506802

(43)公表日 平成8年(1996)7月23日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 9/48
9/56

識別記号 庁内整理番号
S 9455-4C
J 9455-4C

F I

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21)出願番号 特願平6-513149
(86) (22)出願日 平成5年(1993)11月2日
(85)翻訳文提出日 平成7年(1995)5月15日
(86)国際出願番号 PCT/US93/10643
(87)国際公開番号 WO94/12160
(87)国際公開日 平成6年(1994)6月9日
(31)優先権主張番号 07/982,761
(32)優先日 1992年11月27日
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 アンドゥルックス ファーマスティカル
ズ、インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 33314 フロリダ州 フ
オート ラウダーデイル サウス ウエス
ト フォーティセブンス アベニュー
4001番
(72)発明者 チェン、チーミング
アメリカ合衆国 33328 フロリダ州 ク
ーパー シティ、サウス ウエスト フィ
フティセブンス マナー 8670番
(74)代理人 弁理士 坂本 徹 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】波状粒薬配給システム

(57)【要約】

薬剤を体内に連続して波状、即ち段階的に放出することによって配給するユニット投薬体は、経済性、信頼性及び生体有効性を最大限とすべく、従来の薬学装置及び方法を利用する。このシステムは、水不溶性薬剤などの多孔コーティングを介する拡散によって放出されない薬剤に使用可能である。複数のペレット群がカプセル(8)若しくはタブレットなどのユニット投薬体の中に配置されている。このペレットは、薬剤(3)及び水に触れた際に体積が増大する膨潤剤(4)を含有するコアで構成されている。該コアは、水が浸透するコーティング、即ち膜に被覆されている。この膜は、水不溶性浸透性フィルム形成ポリマーと、水溶性フィルム形成ポリマー(11)と、浸透率低下剤(14)とで構成されている。ユニット投薬体からペレットが消化器系に放出される際、水がコーティングを通過して拡散し、コアに進入する。水が膨潤剤に吸収されると、コアは膨張してコーティングが割れ、薬剤が放出されるまでそのコーティングに圧力を加える。浸透率低下剤は、水が膨潤剤に到達する速度を下げ、放出時間を遅らせる。水溶性ポリマーが溶解

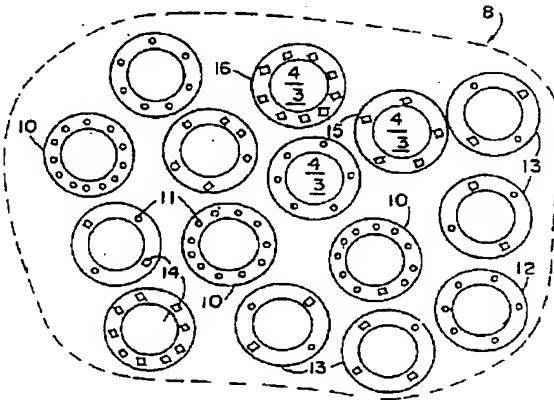


FIG. 3

【特許請求の範囲】

1. 薬剤を水性液含有環境中に複数の連続する波状の放出動作で放出するためのユニット投薬体であって、

A) 水性の使用環境中で分解するカプセルと、

B) 前記カプセルに被覆された複数のペレット若しくは粒子群であって、各ペレット群が、前記使用環境に最初に接した後に異なる特定の放出時間間隔で破裂することによって前記使用環境中に薬剤を放出するように構成され、もって前記カプセルが分解した際に前記ペレットの全部がほぼ同時に前記カプセルから放出され、ほぼ同時に前記使用環境にさらされる、ペレット群若しくは粒子群と、

C) 各ペレットに含まれ、前記薬剤と、水に接した際に体積が増大する特性を有する、前記薬剤とは別の膨潤剤とを含有するコアと、

D) 前記コアを完全に被覆すると共に、前記使用環境への前記薬剤の放出を防止する壊れ易い水浸透性膜であって、少なくとも1種類の水不溶性フィルム形成ポリマーと、少なくとも

a) 徐々に溶解して前記膜を水に接する時間の増加とともににより壊れ易くする水溶性フィルム形成ポリマー手段、及び、

b) 水が前記膜を通過する速度を低下させる浸透率低下手段であって、その速度低下によって前記コア内の前記膨潤剤の体積が増大する速度が低下し、もって前記膨潤剤の増大体積が前記膜に増大内圧を加え、前記内圧が加えられる速度が前記膜の水浸透率によって決定され、前記膜を破裂させる前記内圧が前記膜のもろさによって決定され、前記コアを被覆する前記膜が破裂する際に薬剤が前記使用環境に放出される浸透率低下手段のいずれか一方を含む水浸透性膜を含有するユニット投薬体。

2. 前記ペレット群の全部は、同一組成の膜を有し、各群の特定放出時間が前記膜の厚さによって決定される請求項1に記載のユニット投薬体。

3. 各群の特定放出時間は、少なくとも部分的に前記膜中の不溶性フィルム形成

ポリマー、水溶性フィルム形成ポリマー手段、および浸透率低下手段の相対比率によって決定される請求項1に記載のユニット投薬体。

4. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、アルカリpHで高い溶解度を有する請求項1に記載のユニット投薬体。

5. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、アルカリ性、中性及び酸性pHで可溶性である請求項1に記載のユニット投薬体。

6. 前記膨潤剤は、

橋かけポリビニルピロリドン、

橋かけカルボキシメチルセルロース、

グリコール酸ナトリウムデンプン及び前ゼラチン化デンプン

で構成される群から選択されている請求項1に記載のユニット投薬体。

7. 前記水不溶性フィルム形成ポリマーは、セルロース誘導体と、アクリル樹脂と、アクリル酸及び第四級アンモニウム基を備えるメタクリル酸エステルの共重合体と、アクリル酸及びメタクリル酸エステルの共重合体とで構成される群から選択されている請求項6に記載のユニット投薬体。

8. 前記浸透率低下手段は、脂肪酸と、ワックスと、脂肪酸の塩とで構成される群から選択されている請求項7に記載のユニット投薬体。

9. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、フタル酸酢酸セルロースと、トリメリト酸酢酸セルロースと、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、ポリビニルピロリドンと、セラックと、メタクリル酸共重合体とで構成される群から選択されている請求項8に記載のユニット投薬体。

10. 前記水不溶性フィルム形成ポリマーは、セルロース誘導体と、アクリル樹脂と、アクリル酸及び第四級アンモニウム基を備えるメタクリル酸エステルの共重合体と、アクリル酸及びメタクリル酸エステルの共重合体とで構成される群から選択されている請求項1に記載のユニット投薬体。

11. 前記浸透率低下手段は、脂肪酸と、ワックスと、脂肪酸の塩とで構成される群から選択されている請求項1に記載のユニット投薬体。

12. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、フタル酸酢酸セルロースと、トリメリト酸酢酸セルロースと、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと

、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、ポリビニルピロリドンと、セラックと、メタクリル酸共重合体とで構成される群から選択されている請求項1に記載のユニット投薬体。

13. 前記水不溶性フィルム形成ポリマーは、前記膜の半分以上である請求項1に記載のユニット投薬体。

14. 薬剤を波状に連続する放出作用によって水性液環境に放出するためのユニット投薬体の調製方法であって、

A) 薬剤と、前記薬剤とは別の膨潤剤とから成る複数のペレット若しくは粒子を準備するステップと、

B) 前記膨潤剤まで水を導入するようなされると共に、前記膨潤剤が膨張して一定の圧力を加えた際に破裂するようなされた水浸透性のもろいコーティング若しくは膜中に各ペレット若しくは粒子を完全に封入するステップと、

C) 水浸透性不溶性フィルム形成ポリマーと、水浸透性可溶性フィルム形成ポリマーと、浸透率低下剤から成る混合物で前記コーティングを構成するステップと、

D) 前記ペレットを破裂開放させて前記水性液環境に接した後に一定の破裂時間間隔で前記薬剤を放出させるようなされたコーティングを有するペレットをそ

れぞれ備える複数のペレット群に前記ペレットを分割し、異なる破裂時間間隔を有するコーティングを各ペレット群に設け、もって前記波状連続放出作用を付与するステップと、

E) 前記複数のペレット群を所定比率の混合物に混合するステップと、

F) 水性液環境において分解して前記ペレットをほぼ同時に前記水性液環境に放出するカプセル内に前記混合物の凝集体を完全に封入し、もって前記水浸透性可溶性フィルム形成ポリマーが徐々に溶解して前記水性液環境との接触時間の増加にともなって前記コーティングを次第にもろくし、前記浸透率低下剤が前記膜を通過する水の速度、従って前記膨潤剤の膨張速度を下げ、各群のコーティング中の前記可溶性フィルム形成ポリマーと前記浸透率低下剤の相対分量及び前記コーティングの厚さが前記特定の破裂時間間隔を決定するユニット投薬1回分を作

製するステップ、

を含むユニット投薬体の調製方法。

15. 不溶性フィルム形成ポリマー、可溶性フィルム形成ポリマー及び浸透率低下剤の相対比率が前記群の全てのコーティングにおいて一定に維持されており、コーティング厚を変更することによって異なる破裂時間間隔が達成される請求項14に記載のユニット投薬体の調製方法。

16. 異なる破裂時間間隔が、前記可溶性フィルム形成ポリマー、前記不溶性フィルム形成ポリマー及び前記浸透率低下剤の相対比率を変更することによって形成される請求項14に記載のユニット投薬体の調製方法。

17. 薬剤を水性液含有環境中に複数の連続する波状の放出動作で放出するためのユニット投薬体であって、

A) 水性の使用環境中で分解するタブレットと、

B) 前記タブレットに被覆された複数のペレット若しくは粒子群であって、各ペレット群が、前記使用環境に最初に接した後に異なる特定の放出時間間隔で破裂することによって前記使用環境中に薬剤を放出するように構成され、もって前記ペレットの全部がほぼ同時に前記タブレットから放出され、前記タブレットが分解した際にほぼ同時に前記使用環境にさらされる、ペレット若しくは粒子群と

C) 各ペレットに含まれ、前記薬剤と、水に接した際に体積が増大する特性を有する、前記薬剤とは別の膨潤剤とを含有するコアと、

D) 前記コアを完全に被覆すると共に、前記使用環境への前記薬剤の放出を防市する壊れ易い水浸透性膜であって、少なくとも1種類の水不溶性フィルム形成ポリマーと、少なくとも

a) 徐々に溶解して前記膜を水に接する時間の増加とともににより壊れ易くする水溶性フィルム形成ポリマー手段、及び、

b) 水が前記膜を通過する速度を低下させる浸透率低下手段であって、その速度低下によって前記コア内の前記膨潤剤の体積が増大する速度が低下し、もって前記膨潤剤の増大体積が前記膜に増大内圧を加え、前記内圧が加えられる速度

が前記膜の水浸透率によって決定され、前記膜を破裂させる前記内圧が前記膜の
もろさによって決定され、前記コアを被覆する前記膜が破裂する際に薬剤が前記
使用環境に放出される浸透率低下手段のいずれか一方を含む水浸透性膜を含有す
るユニット投薬体。

18. 前記ペレット群の全部は、同一組成の膜を有し、各群の特定放出時間が前
記膜の厚さによって決定される請求項17に記載のユニット投薬体。

19. 各群の特定放出時間は、少なくとも部分的に膜中の前記不溶性フィルム形
成ポリマー、水溶性フィルム形成ポリマー手段および浸透率低下手段の相対比率
によって決定される請求項17に記載のユニット投薬体。

20. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、アルカリpHで高い溶解度を有
する請求項17に記載のユニット投薬体。

21. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、アルカリ性、中性及び酸性pH
で可溶性である請求項17に記載のユニット投薬体。

22. 前記膨潤剤は、

橋かけポリビニルピロリドン、

橋かけカルボキシメチルセルロース、

グリコール酸ナトリウムデンプン及び前ゼラチン化デンプン

で構成される群から選択されている請求項17に記載のユニット投薬体。

23. 前記水不溶性フィルム形成ポリマーは、セルロース誘導体と、アクリル樹
脂と、アクリル酸及び第四級アンモニウム基を備えるメタクリル酸エステルの共
重合体と、アクリル酸及びメタクリル酸エステルの共重合体とで構成される群か
ら選択されている請求項22に記載のユニット投薬体。

24. 前記浸透率低F手段は、脂肪酸と、ワックスと、脂肪酸の塩とで構成され
た群から選択されている請求項23に記載のユニット投薬体。

25. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、フタル酸酢酸セルロースと、ト
リメリト酸酢酸セルロースと、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと
、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、ポリビニルピロリドンと、セラック
と、メタクリル酸共重合体とで構成される群から選択されている請求項24に記

載のユニット投薬体。

26. 前記水不溶性フィルム形成ポリマーは、セルロース誘導体と、アクリル樹脂と、アクリル酸及び第四級アンモニウム基を備えるメタクリル酸エステルの共

重合体と、アクリル酸及びメタクリル酸エステルの共重合体とで構成される群から選択されている請求項17に記載のユニット投薬体。

27. 前記浸透率低下手段は、脂肪酸と、ワックスと、脂肪酸の塩とで構成される群から選択されている請求項17に記載のユニット投薬体。

28. 前記水溶性フィルム形成ポリマー手段は、フタル酸酢酸セルロースと、トリメリト酸酢酸セルロースと、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、ポリビニルピロリドンと、セラックと、メタクリル酸共重合体とで構成される群から選択されている請求項17に記載のユニット投薬体。

29. 前記水不溶性フィルム形成ポリマーは、前記膜の半分以上である請求項17に記載のユニット投薬体。

30. 薬剤を波状に連続する放出作用によって水性液環境に放出するためのユニット投薬体の調製方法であって、

A) 薬剤と、前記薬剤とは別の膨潤剤とから成る複数のペレット若しくは粒子を準備するステップと、

B) 前記膨潤剤まで水を導入するようなされると共に、前記膨潤剤が膨張して一定の圧力を加えた際に破裂するようなされた水浸透性のもろいコーティング若しくは膜中に各ペレット若しくは粒子を完全に封入するステップと、

C) 水浸透性不溶性フィルム形成ポリマーと、水浸透性可溶性フィルム形成ポリマーと、浸透率低下剤から成る混合物で前記コーティングを構成するステップと、

D) 前記ペレットを破裂開放させて前記水性液環境に接した後に一定の破裂時間間隔で前記薬剤を放出させるようなされたコーティングを有するペレットをそれぞれ備える複数のペレット群に前記ペレットを分割し、異なる破裂時間間隔を有するコーティングを各ペレット群に設け、もって前記波状連続放出作用を付与

するステップと、

E) 前記複数のペレット群を所定比率の混合物に混合するステップと、

F) 前記混合物の凝集体を水性液環境において分解して前記ペレットをほぼ同時に前記水性液環境に放出するタブレットに形成し、もって前記水浸透性可溶性フィルム形成ポリマーが徐々に溶解して前記水性液環境との接触時間の増加にともなって前記コーティングを次第にもろくし、前記浸透率低下剤が前記膜を通過する水の速度、従って前記膨潤剤の膨張速度を下げ、各群のコーティング中の前記可溶性フィルム形成ポリマーと前記浸透率低下剤の相対分量及び前記コーティングの厚さが前記特定破裂時間間隔を決定するユニット投薬1回分を作製するステップを含むユニット投薬体の調製方法。

31. 不溶性フィルム形成ポリマー、可溶性フィルム形成ポリマー及び浸透率低下剤の相対比率が前記群の全てのコーティングにおいて一定に維持されており、コーティング厚を変更することによって異なる破裂時間間隔が達成される請求項30に記載のユニット投薬体の調製方法。

32. 異なる破裂時間間隔が、前記可溶性フィルム形成ポリマー、前記不溶性フィルム形成ポリマー及び前記浸透率低下剤の相対比率を変更することによって形成される請求項30に記載のユニット投薬体の調製方法。

【発明の詳細な説明】

波状粒薬配給システム技術分野

この発明は、制御吸収薬剤配給システムに関し、特に経口服用薬の適時放出を確実ならしめるコーティングがなされた薬剤包含ペレットのコーティング溶解及び破裂メカニズムに関する。

背景技術

独特の保持・放出薬剤配給システムである「時間制御破裂システム（T C E S）」が、1989年10月3日付けでウエダ他に付与された米国特許第4,871,549号に記載されている。薬剤放出は、一定時間経過後の不溶性浸水性膜の破裂によって起こる。ビード（beads）或は粒剤（granules）は、薬剤及び非水溶性膜に披覆された膨潤剤を含有する。水が膜に浸透し、内圧によって膜が破裂するまで膨潤剤を膨張させ、もって薬剤が放出される。このメカニズムは、浸透性コーティングによる薬剤拡散に関連する従来の遅延メカニズムが有効でない非水溶性薬剤に対して特に有効である。

T C E Sの目立った特徴は、膜が割れるまで完全にコーティングされたペレット若しくは小球から薬剤が放出されず、その後まとめて吸収可能になることがある。これは薬剤のパルス状（波動）放出を可能とするものである。放出までのラグタイム（遅延時間）は、ウエダの報告によれば、膜の厚さに関係し、最大ラグタイムは約4時間である。

薬剤治療における遅延放出法の主たる用途の1つは、連続的に制御された率で、或は、24時間を通してパルス状に連続して段階的に薬剤を放出する1日1回の経口投与を実現することである。かくして、血液濃度の高ピークに起因する毒性効果を最小としながら最大効用のための適度に均一の血液レベルが確保される。これはウエダのシステムでは容易に達成できない。長時間の遅延のため不溶性膜を厚くしなければならず、このため破裂の信頼性が低下するからである。膜が割れない場合、薬剤は排泄されてしまい、患者は処方された量よりも少ない薬剤を摂取することとなり、これを気が付かずにいる。また、遅延空腹時間があった場合

合、殆どの破裂が胃の中で起こり、幽門括約筋が開くまで吸収不能となる。この場合には、急速吸収のため極めて大量の投与が行なわれ、極めて危険である。さらに、酸に対して不安定な薬剤は、投与薬剤の不定量が破壊されてしまうので多酸の胃中に放出されるべきでない。

発明の開示

従って、本発明の目的は、経済性、信頼性及び生理有効性を最大限とするローラ・コンパクション法 (rollercompaction methods) などの従来の薬学器具及び製品を利用する一連の連続する波 (パルス) 状放出作用によって使用環境へ薬剤を放出する薬剤若しくは治療剤のユニット投与法を提供することである。別の目的は、各種のタイミング間隔、異なる治療剤及び不溶性コーティングからの拡散によって放出できない薬剤を含む混合薬剤に容易に適用可能な投与ユニットを提供することである。さらに別の目的は、1又は2パルスのものと比べてコストを著しく高くせずに单一投与ユニット中に多数のパルスが形成されたシステムを提供することである。本発明のさらに別の目的は、使用環境への配給に先立って薬剤を逆環境条件から保護する手段を提供することである。本発明のさらに別の目的は、薬剤放出のための破裂性ペレット機構が、単に不溶性コーティングの厚みを増すだけよりも制御され、信頼できるように破裂を遅らせるコーティングを変更することによって形成される薬剤配給システムを提供することである。

本発明のコーティングは、薬剤の放出時間を変更するための2つの手段を備える。本発明の第1の変更手段は、水溶性ポリマー及び従来の不溶性浸水性コーティング材を含有して成る。この水溶性ポリマーは、ポリマーが特定値より高いpHでのみ可溶性となる腸溶性ポリマーで構成される。かくして薬剤の胃での溶解が防市される。ペレットがpH値の高い腸に達すると、ポリマーが解け始めてコーティング膜を弱め、こうして弱められた膜は腸内環境に一定時間さらされた後に破裂する。コーティング中の可溶性材及び不溶性材の比率並びにコーティング厚を変えることにより、破裂までの遅延時間を、良好な制御性及び信頼性を維持しながら延長することができ、コーティングの最終的な溶解によって薬剤放出を図ることができる。

薬剤放出を変更するための第2の手段は、コーティングの浸透性を減少させるコーティング材を含有して成る。膨潤剤を内包するペレットの内側への水の流入速度を下げるにより、膨潤率を低下させることができ、破裂までの時間を延長、制御することができる。コーティングを変更するこれらの手段のいずれかを別個に利用してもよく、これらを組合せて用いてもよい。

本発明の上記及び他の目的、利点及び特徴は、添付図面を参照しながら詳細な説明を読めばより明白となる。

図面の簡単な説明

図1は、膨潤剤と活性薬剤の混合物をローラー・コンパクションで調製したコアを備える本発明のペレットの概略図である。

図2は、膨潤剤と活性薬剤の混合物でコーティングされた糖種コアを備える本発明のペレットの概略図である。

図3は、5つの異なる放出時間有する本発明の投薬ユニットの概略図である。

発明を実施するための最良の形態

先ず図1を参照するに、本発明の独立ペレット2は、活性薬剤3と膨潤剤4の混合物を含有する不規則形状で特定メッシュサイズの細粒を選別すべくふるいにかけて周知の経済的なローラー・コンパクション法によって調製されたコア1から成る。コーティング膜5はコア1を完全に被覆している。このコーティング膜は、

- a) 非水溶性、水浸透性ポリマー、
- b) 腸溶性ポリマー (一定値以上の水の値で溶けるポリマー)
- c) 水に対するコーティングの浸透性を減らす拡散律速剤

を含有する。

次いで図2を参照するに、本発明の独立ペレット6は、糖で構成されるビード・コア7から成る。これは、当業界において広く知られるような流動床でのスプレー・コーティングによる活性薬剤3と膨潤剤4の混合物の層でコートされてい

る。活性薬剤と膨潤剤の層は、次いで、外側コーティング層5によって被覆され

ている。このコーティング層は、

- a) 非水溶性、水浸透性ポリマーと、
- b) 拡散律速剤及び／又は
- c) 溶解律速剤

を含有する。

このペレットの製品及びコーティングは、当業界で広く知られる製法で生成され、各種の成分を載置する順序は、希望に従って変更し、壊れやすいコーティング内に薬剤と膨潤剤を包み込めばよい。この壊れ易いコーティングは、不溶性ポリマー、可溶性ポリマー及び拡散律速剤の比率を変更することにより、放出のラグタイムを増やる或は減らすように構成すればよい。外側コーティングの厚さ及び膨潤剤の量も調節できる。消化器系のどこで放出を起こさせるかを制御しなければならない場合、溶解剤は、高いpHで溶解度が高まる腸溶タイプのものとすればよい。

このシステムは、水溶性及び非水溶性薬剤或は薬剤の組合せに使用可能である。

コーティング用の水浸透性及び不溶性フィルム形成ポリマー材は、セルロース誘導体、アクリル樹脂、アクリル酸と第四級アンモニウム基を有するメタクリル酸エステルとの共重合体及びアクリル酸とメタクリル酸エステルとの共重合体を含む。浸透遅延材料は、脂肪酸、ワックス及びステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムなどの脂肪酸の塩を含む。薬剤クルードは純粋なステアリン酸塩ではないが、少量の他の脂肪酸の塩を含有していてもよい。

膨潤剤は、

橋かけポリビニルピロリドン、

橋かけカルボキシメチルセルロース、

グリコール酸ナトリウムデンプン及び前ゼラチン化デンプン

を含む。

水浸透性及び可溶性フィルム形成剤は、フタル酸酢酸セルロースと、トリメリト酸酢酸セルロースと、セラックと、ヴァイテルシュタット(Weiterstadt)の

ローム・ファルマ・ゲーエムベーハー (Rohm Pharma GMBH) のEudraget製剤などのU S P / N P、メタクリル酸共重合体と、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、などのアルカリpHで高い可溶性を有する腸溶皮ポリマーを含む。

溶解度がpHと実質的に無関係な水浸透性緩慢可溶性フィルム形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンを含む。

次の例は、多粒子波状ユニット投薬体の典型的製剤及びその製造法を示す。

例 1

N i f e d i p i n e 、 薬剤 2 0 0 g

E x p l o t a b 、 膨潤剤、

グリコール酸デンプン 2 0 0 g

P r o v i d o n e K90 、 結合剤、

ポリビニルピロリドン 2 0 g

エタノール 1 8 0 0 g

上記3つの原材料を、先ずエタノール中に均一に分散させた。次いでその懸濁液を、ワースター (Wurster) 柱を備える流動床塗布器中で (サイズ40~50メッシュの) 400 g の糖球にスプレーコーティングした。その後、600 g のニフェジピン (Nifedipine) のペレットを以下のポリマー懸濁液でコートした。

エチルセルロース (不溶性ポリマー) 9 0 g

E u d r a g i t S100 (腸液中で緩慢

溶解するエタクリル酸共重合体) 4 5 g

ステアリン酸マグネシウム (浸透率

を低下させる疎水剤) 1 5 g

エタノール 1 8 0 0 g

コーティング用懸濁液の約25%、50%及び75%が消費される間隔毎にコーティング機械を停止し、50 g のサンプルを採取した。その後、全コーティング材を消費し終わるまでコーティングを継続した。量の異なるポリマーがコートされたこれらの4つのサンプルは、水性媒質中に配置された際に種々のラグタイムを提供する。

次いで、40 gの上記4タイプの（つまり、4つの異なるレベルのポリマーでコートされた）コートされたペレットを、25 gの微晶質セルロース、13 gのPolyplasdone XL (GAFケミカル社の橋かけPVPジスインテグラント)、2 gのMyvatex (圧縮用潤滑剤)と混合した。引き続き、その混合物に圧力をかけて適当サイズのタブレット（錠剤）に形成した。このタブレットは、4つの異なる放出タイムラグを備える波（パルス）状ペレット配給システムを有する。4種類のコートされたペレットをブレンドし、カプセル投薬体に封入してもよい。

例2

Zidovudine、薬剤	200 g
Explotab	200 g
Providone KO	20 g
エタノール	1800 g

上記3つの原材料を先ずエタノール中で均一に混合した。次いでこの懸濁液をワースター柱を備える流動床塗布器中で（サイズ40～50メッシュの）400 g糖球にスプレーコーティングした。次いで600 gのジドブシン（Zidovudine）ペレットを以下のポリマー懸濁液でコートした。

エチルセルロース	90 g
HPMCP 55、腸溶皮ポリマー、	
フタル酸ヒドロキシプロピル	
メチルセルロース、Eastman	45 g

ステアリン酸マグネシウム	15 g
エタノール	1800 g

コーティング懸濁液の50%を消費した時点でコーティング機械を停止し、50 gのサンプルを採取した。次いでコーティングを再開してコーティング材の全部が消費されるまで継続した。異なる量のポリマーがコートされたこれらの2つのサンプルは水媒質に配置された際に異なるラグタイムを提供する。

次いで、45 gの上記4タイプの（つまり、2つの異なるレベルのポリマーで

コートされた) コートされたペレットを、 4.5 g の (即時放出のための) コートされない活性ペレット、 7 g の微晶質セルロース、 6 g の Polyplasdone XL、 2 g の Myvatex と混合した。引続き、その混合物に圧力をかけて適当サイズのタブレットに形成した。このタブレットは、 3 つの異なる放出ラグタイムを備える波 (パルス) 状ペレット配給システムを提供する。

不溶性フィルム形成剤を含むコーティング材中に水溶性フィルム形成剤と浸透率減少剤を混ぜることにより、コーティングの柔軟性及び膨潤速度に対する制御性が大きく向上する。

流動床塗布器はこの業界で広く知られており、この処理に有効であると認識されているが、他の広く知られるコーティング装置及び方法を本発明にしてもよい。

本書で用いる “薬剤” なる言葉は、非限定的に、抗生物質と、鎮静剤と、心臓、肝臓、腎臓、中枢神経系及び筋肉に作用する薬剤と、避妊薬と、ホルモン剤と、人間及び動物に用いられる抗腫瘍剤とを含み、混合薬剤を含有していてもよい。

また、“ユニット投薬体” なる表現は、非限定的に、カプセルに入った、或は、タブレットに圧入されたいくつかの分解性凝集体ペレット若しくは結合剤を含有する座薬を含む。投薬体は、いかなる水媒質中でも直ちに溶解するよう或は酸性の胃を通過してアルカリ性の腸に到達するまでペレットを放出しない腸溶性タブレットなどの一定環境下で溶解しないようにしてもよい。

次いで図 3 を参照するに、典型的なユニット投薬体が、 5 個のペレットを包含するタブレット若しくはカプセル 8 などのキャリヤ媒体として概略的に示されている。全ペレットが膨潤剤 4 及び薬剤 3 を含有する同一コアを有する。ペレットの全部が水浸透性で不溶性のフィルム形成剤を含む。異なるペレット群のコーティングは、初期の露水と吸水及び膨潤によるペレットの破裂との間の時間間隔を変更すべく他の成分を含有している。

最初に破裂するペレット群 10 は、円 11 で示される高濃度の水溶性フィルム形成剤を含んでいる。フィルム形成剤 11 がコーティングから急速に除かれると

き、コーティングがもろくなり、膨潤剤から発する低い内圧で破裂する。2番目に破裂するペレット群12は、コーティングが形成剤を失って破裂するくらいに弱くなるまでの時間を延長する低濃度の可溶性フィルム形成剤11を有する。3番目に破裂するペレット群13は、水溶性フィルム形成剤11に加えて、膨潤剤4を膨張させるためコアに水が進入する速度を下げるためコーティング中に多少の疎水性或は浸透率低下剤14を有する。こうして、ペレットが破裂して内容物が放出されるまでのタイムラグが増大する。4番目に破裂するペレット群15は、膨潤速度を下げるため低濃度で添加された浸透率低下剤14だけを含むコーティングを有する。5番目に破裂するペレット群16は、吸収のための薬剤3の放出までのラグタイム更に長くするため膨潤速度を更に下げる高濃度の疎水剤14が添加されている。

本発明の粒若しくはペレットは、非限定的に、例えば広く知られる“ミニタブレット”などの球状、不規則形状或は大型タブレット形状のものを含み、そのサイズは4mm～約0.1mmである。

以上説明した発明は、組合せて利用するのが望ましい複数の特徴を有するが、この特徴を本発明の範囲内で単独利用することもできる。本発明の好適実施例を開示し、説明してきたが、この発明は、具体的に説明したもの以外の変形が可能であり、また、別添クレームに定義された本発明の思想の範囲内でその具体的実施法及び部材配置並びに形状に変更を加えることが可能である。

【図1】

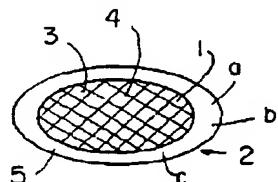


FIG. 1

【図2】

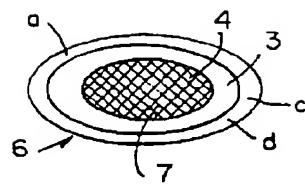


FIG. 2

【図3】

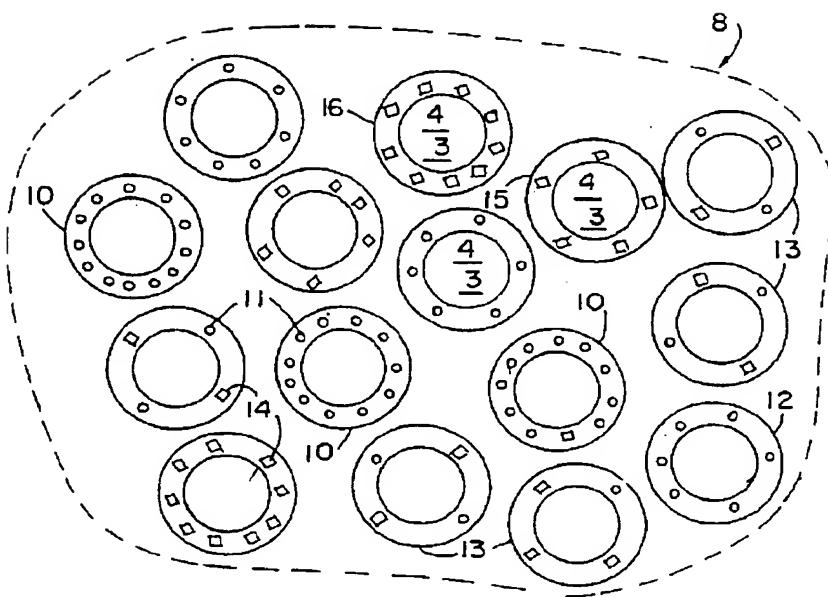


FIG. 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l. serial application No. PCT/US93/10643									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(5) : A61K 9/48 US CL : 424/451 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/451, 489, 490, 493, 438											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US, A, 4,863,744 (URQUHART) 05 SEPTEMBER 1989; See entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-32</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US, A, 5,110,597 (WONG) 05 MAY 1992; See entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-32</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US, A, 4,863,744 (URQUHART) 05 SEPTEMBER 1989; See entire document.	1-32	Y	US, A, 5,110,597 (WONG) 05 MAY 1992; See entire document.	1-32
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US, A, 4,863,744 (URQUHART) 05 SEPTEMBER 1989; See entire document.	1-32									
Y	US, A, 5,110,597 (WONG) 05 MAY 1992; See entire document.	1-32									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.											
* Special categories of cited documents: "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier documents published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search 11 JANUARY 1994	Date of mailing of the international search report 11 FEB 1994										
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. NOT APPLICABLE	Authorized officer THURMAN K. PAGE  Telephone No. (703) 308-2351										

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992) #

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY,
CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, H
U, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN
, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SK, UA, US, VN

【要約の続き】

してコーティングを弱め、後者を直ちに破裂させる。3
種類のコーティングの成分比及び／又はコーティング厚
をペレット群ごとに変更することにより、ペレットの放
出タイミングを極めて効果的に制御できる。